·指南解读·

垂体催乳素瘤的临床特点及诊治要点更新——基于《2022 版 ICCE/AME 垂体催乳素瘤临床实践共识》解读

谭惠文[1，2]，李丹婷[1]，余叶蓉[1，2*]

【摘要】 垂体催乳素瘤是一种由垂体催乳素细胞瘤过量合成和分泌催乳素引起的神经内分泌疾病，垂体催乳素瘤的规范化诊疗对于恢复并维持患者的正常垂体功能并提高其生活质量具有重要意义。2022 年 1 月，《欧洲内分泌杂志》发布了国际临床内分泌学分会（ICCE）与意大利临床内分泌学家协会（AME）关于垂体催乳素瘤的临床实践最新共识申明——《2022 版 ICCE/AME 垂体催乳素瘤临床实践共识》（简称“2022 版 ICCE/AME 新共识”）。2022 版 ICCE/AME 新共识立足最新循证医学证据，对于垂体催乳素瘤的临床诊治问题进行系统性阐述、分析和建议。本文围绕 2022 版 ICCE/AME 新共识关于垂体催乳素瘤的诊断、治疗、特殊人群、多巴胺激动剂抵抗及侵袭性疾病等诊治要点更新进行解读，希望有助于全科医生及内分泌专科医生对于垂体催乳素瘤的认识，为其临床实践的规范化诊疗提供参考。

【关键词】 催乳素瘤；垂体肿瘤；高催乳素血症；指南；催乳素；多巴胺激动剂；药物治疗
【中图分类号】 R 736.4 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0022
【引用本文】 谭惠文，李丹婷，余叶蓉 . 垂体催乳素瘤的临床特点及诊治要点更新——基于《2022 版 ICCE/AME 垂体催乳素瘤临床实践共识》解读［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0022.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
TAN H W，LI D T，YU Y R. Interpretation of the 2022 ICCE/AME Position Statement for Clinical Practice in Pituitary Prolactinoma：Update on clinical characteristics and points of diagnosis and treatment of pituitary prolactinoma［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Interpretation of the 2022 ICCE/AME Position Statement for Clinical Practice in Pituitary Prolactinoma：Update on Clinical Characteristics and Points of Diagnosis and Treatment of Pituitary Prolactinoma

TAN Huiwen[1，2]，*LI Danting*[1]，*YU Yerong*[1，2*]
1.Department of Endocrinology and Metabolism，West China Hospital，Sichuan University，Chengdu 610041，China
2.Pituitary Tumor and Related Diseases Diagnosis and Treatment Center，West China Hospital，Sichuan University，Chengdu 610041，China
[*]Corresponding author：YU Yerong，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：yerongyu04@scu.edu.cn

【Abstract】 Pituitary prolactinoma is a neuroendocrine disease caused by excessive pituitary prolactin-cell adenoma synthesis and prolactin secretion. The standardized diagnosis and treatment of pituitary prolactinoma in of great significance for recovering and maintaining pituitary function and improving life quality of the patients. In January 2022，the International Chapter of Clinical Endocrinology（ICCE）and the Italian Association of Clinical Endocrinologists（AME）published a position statement on pituitary prolactinoma in the European Journal of Endocrinology：2022 ICCE/AME Position Statement for Clinical Practice in Pituitary Prolactinoma（abbreviated as 2022 ICCE/AME position statement）. Based on the latest medical evidence，2022 ICCE/AME position statement conducts a systematic review，analysis and recommendations on the clinical diagnosis and treatment of pituitary prolactinoma. This article provides an update on the diagnosis and treatment of pituitary prolactinoma，special populations，dopamine agonist resistance，and invasive prolactinoma in the 2022 ICCE/AME position statement，which is hoped to be helpful to the awareness of pituitary prolactinoma among general practitioners and endocrinologists，and provide a

基金项目：四川省卫生健康委员会项目（20PJ046）；四川省科技厅干保项目（GBKT22014）；四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目（2020HXFH034）
1.610041 四川省成都市，四川大学华西医院内分泌代谢科
2.610041 四川省成都市，四川大学华西医院垂体瘤及相关疾病诊疗中心
[*]通信作者：余叶蓉，教授 / 博士生导师，E-mail：yerongyu04@scu.edu.cn
本文数字出版日期：2023-05-19

reference for the clinical practice of standardized diagnosis and treatment.

【Key words】 Prolactinoma；Pituitary neoplasms；Hyperprolactinemia；Guidebook；Prolactin；Dopamine agonists；Drug therapy

垂体催乳素瘤是一种由垂体催乳素细胞瘤过量合成和分泌催乳素（prolactin，PRL）引起的神经内分泌疾病。催乳素瘤是最常见功能性垂体腺瘤，其患病率约为50/10 万，年新发病例为 3~5/10 万[1-2]。垂体催乳素瘤典型的临床表现有闭经、溢乳、不孕 / 不育、高催乳素血症相关的临床症候群及肿瘤占位效应，如头痛、复视、视力下降、视野受损甚至失明等。垂体催乳素瘤虽然属于垂体良性肿瘤，但其所致的高催乳素血症和肿瘤占位效应对患者躯体健康和心理健康造成负面影响，严重影响患者的生活质量。垂体催乳素瘤的规范化诊疗对于恢复并维持正常垂体功能和提高患者生活质量具有重要的意义。

2022 年国际临床内分泌学分会（International Chapter of Clinical Endocrinology，ICCE）和意大利临床内分泌学家协会（Italian Association of Clinical Endocrinologists，AME）结合最新的临床实践证据在 2011 年美国内分泌学会高催乳素血症诊治临床实践指南[3]（以下简称“2011 版美国指南”）基础上发布了最新的临床实践共识申明——《2022 版 ICCE/AME 垂体催乳素瘤临床实践共识》[4]（以下简称“2022 版 ICCE/AME 新共识”），并对临床证据质量和共识建议的强度进行分级。本文从垂体催乳素瘤的临床特点、诊断、治疗、特殊群体和特殊情况〔多巴胺受体激动剂（dopamine agonists，DA）抵抗及侵袭性疾病〕等 5 个方面展开阐述，旨在为临床医生规范化诊治垂体催乳素瘤提供临床实践参考。

1 临床特点

垂体催乳素瘤的临床症状包括高催乳素血症和肿瘤占位效应相关的临床症候群，2022 版 ICCE/AME 新共识指出垂体催乳素瘤临床症状因性别、年龄、肿瘤大小、PRL 水平及高催乳素血症持续时间的差异而有所不同。

1.1 高催乳素血症相关临床症候群 垂体催乳素瘤患者中青年女性居多，男女性别比例悬殊（女：男 =10：1）。临床流行病学调查数据显示，在 50 岁之后的两性垂体催乳素瘤发病率是接近的。女性垂体催乳素腺瘤患者典型的临床表现为闭经、溢乳，而男性垂体催乳素瘤患者可能表现为性欲减退、性功能障碍、性腺机能减退及其继发症状。值得注意的是，勃起功能障碍（erectile dysfunction，ED）往往是男性垂体催乳素瘤的最早临床表现。男性患者一旦出现肌肉松弛、阴毛稀疏、发际线上移、胡须生长变慢、睾丸变小（软）等，往往提示性腺机能减退。部分患者甚至出现男性乳腺发育等第二性征减退现象，贫血、骨量减少和骨质疏松也是长期高催乳素血症相关的性腺功能减退的表现。

1.2 瘤体占位效应相关临床症候群 除了上述高催乳素血症所致症候群，垂体催乳素瘤还可以出现腺瘤增大导致肿瘤占位效应。主要临床表现包括：头痛、恶心、呕吐；视力下降或视野缺损；邻近组织受压所致的相应临床症状。垂体催乳素瘤患者反复出现的头痛往往与瘤体长大压迫鞍隔有关，而瘤体一旦突破鞍隔向鞍上生长，反而可能因为压力的释放而头痛部分缓解，但可导致视交叉受压进而出现视力下降或视野缺损，主要表现为颞侧或颞侧上方偏盲。一旦瘤体继续长大侵袭下丘脑可能出现食欲异常、睡眠障碍、体温调节障碍、植物神经功能紊乱等下丘脑综合征，压迫垂体柄可导致中枢性尿崩症的烦渴、多饮、多尿等临床表现。如果瘤体侵袭海绵窦，压迫颅神经（Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ）可引起复视、眼睑下垂、眼外肌麻痹或感觉异常等。如果垂体催乳素瘤压迫周围正常分泌垂体激素〔如生长激素（growth hormone，GH）、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）等〕的腺垂体细胞，可能导致一种或多种垂体前叶激素的缺乏。另外，垂体催乳素瘤仅仅作为垂体混合腺瘤或多发内分泌腺瘤病的部分构成时，患者还可出现其他垂体 - 靶腺激素水平异常相应的临床表现[5]。

2022 版 ICCE/AME 新共识建议对于性欲减退（男 / 女）、月经紊乱或闭经（女性）、勃起功能障碍（男性）、溢乳或不孕不育（男 / 女）、鞍区 / 垂体影像学检查〔如计算机断层扫描（computed tomography，CT）或核磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）〕有异常发现的所有临床疑似患者筛查测定 PRL 水平；根据有垂体催乳素瘤的家族史、发病年龄早（<20 岁）和侵袭性生长（肿瘤的生长不受控制）或者合并其他内分泌疾病，要考虑有无遗传因素参与，如多发性内分泌腺瘤（multiple endocrine neoplasia，MEN）。

瘤体产生占位效应可能导致垂体前叶激素（GH、TSH、ACTH 等）分泌障碍，出现垂体前叶功能减退。在垂体前叶功能减退的所有临床表现中，下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA 轴）受累症状和体征识别十分重要，因为垂体危象可能严重影响患者健康甚至危及患者生命安全。因此，2022 版 ICCE/AME 新共识建议垂体大腺瘤或怀疑有垂体功能低下的微腺瘤的患者都推荐筛查有无垂体前叶功

能低下。

2 诊断与鉴别诊断

垂体催乳素瘤需要根据患者的临床症状和体征、PRL 水平以及鞍区 / 垂体影像学检查来诊断[5]。

2.1 高催乳素血症 高催乳素血症的诊断主要通过测定基础 PRL 水平来确定，PRL 水平往往与垂体催乳素瘤瘤体体积大小相关，当 PRL>200~250 μg/L 时提示瘤体直径常 >1 cm（分泌 PRL 的垂体大腺瘤）。由于 PRL 呈脉冲式分泌，在空腹、睡眠时水平较高，紧张、应激、运动、行走、静脉穿刺、富含蛋白质的饮食都会刺激 PRL 的分泌[6]。因此，2022 版 ICCE/AME 新共识建议非空腹测定，采血时应提前 15~20 min 放置留置针并避免上述影响因素[7]。由于检测方法的多样化，2022 版 ICCE/AME 新共识建议所有临床医生应知晓所采用的 PRL 检测方法及计量单位；在垂体大腺瘤（如瘤体直径 >3 cm）PRL 水平不成比例升高的情况下，应对 PRL 正常或仅仅轻度升高的样本进行连续稀释后再测量 PRL 水平，以尽可能排除钩状效应[8]。

由于可能存在“假性催乳素瘤”，2022 版 ICCE/AME 新共识建议临床医生详细采集的高催乳素血症患者的医疗和用药史，以排除生理性（包括妊娠、哺乳）、继发性（如肝功能异常、肾功能不全、原发性甲状腺功能减退等）和药源性（如正在接受降压药、胃肠道药物、多巴胺受体拮抗剂、含雌激素的口服避孕药、阿片制剂及 H2 受体阻滞剂等药物治疗）高催乳素血症[8-12]。这与 2011 版美国指南[3]和《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识（2014 版）》[5]（以下简称“2014 版中国共识”）观点一致。当怀疑药源性原因导致的高催乳素血症时，应在停用相关药物 3~4 d 后重复检测 PRL。对于可疑药物引起的高催乳素血症，2022 版 ICCE/AME 新共识不建议首先进行垂体影像学检查。只有在停用或更换可疑药物后高催乳素血症仍持续存在时才考虑应进行鞍区 / 垂体 MRI 增强检查；如果没有明确诊断和恰当的垂体 MRI 检查，不宜开始使用 DA 治疗。

2.2 鞍区影像学检查 鞍区 MRI 是垂体催乳素瘤诊断的金标准，动态增强成像有助于垂体微腺瘤的发现。2022 版 ICCE/AME 新共识建议结合临床进行仔细的神经影像学评估，以免误诊（假阳性）。2022 版 ICCE/AME 新共识建议接受 DA 治疗的垂体大腺瘤患者在 3~6 个月内复查垂体增强 MRI，对垂体微腺瘤患者则推荐 12 个月内复查。如果对药物治疗无反应或出现了新的症状，应考虑提前复诊或缩短访视间隔时间。鉴于钆可在人体组织中长期保留，且安全性尚有争议[13]，2022 版 ICCE/AME 新共识建议在垂体催乳素瘤（尤其是垂体大腺瘤）的长期随访中应限制钆造影剂的使用，该观点在之前的 2011 美国指南与 2014 中国共识未提及或强调。

3 治疗与随访

对于大部分垂体催乳素瘤，DA 治疗是一线治疗，适用于各种大小的垂体催乳素瘤，包括微腺瘤（≤ 1 cm），大腺瘤（1 ~ 4 cm）和巨大腺瘤（>4 cm）。DA 可以使近 90% 的特发性高催乳素血症或垂体催乳素微腺瘤患者和 75%~80% 的垂体催乳素大腺瘤患者 PRL 水平正常化[14]，绝大部分的垂体大腺瘤患者治疗初期观察到肿瘤缩小[15]。目前临床上最常用的 DA 主要有溴隐亭和卡麦角林。卡麦角林作为新型长效麦角碱衍生物类 DA，胃肠道反应等不良反应少于溴隐亭，药物安全性和耐受性良好。因此，2022 版 ICCE/AME 新共识建议首选卡麦角林治疗，以最低的有效剂量来抑制 PRL 的过多分泌和缩小肿瘤体积。同时提醒，卡麦角林治疗可能导致患者出现的意向控制障碍，接受 DA 定期询问精神症状，有神经精神疾病病史的垂体催乳素瘤患者应谨慎使用 DA。2022 版 ICCE/AME 新共识建议对卡麦角林不耐受又不适合手术的患者，以及在卡麦角林没有供应或供应匮乏的国家或地区选择溴隐亭治疗。目前卡麦角林在中国大陆地区较难购买，溴隐亭已经证实安全、有效、药物可及性较佳，且价格相对便宜，因此 2014 版中国共识指出目前溴隐亭是国内垂体催乳素瘤的治疗首选和常用药物，当然，对溴隐亭耐药的垂体催乳素瘤患者可选用卡角麦林治疗[5]。

2022 版 ICCE/AME 新共识建议在需要治疗且患者又不愿意接受长期药物治疗的情况下，进行经蝶窦垂体腺瘤切除术（transsphenoidal pituitary surgery，TSS）。TSS 作为神经外科微创技术，其治愈率高，且并发症发生率相对较低。最新一项荟萃分析表明，单独手术可使约 74% 的垂体催乳素瘤患者获得了长期疾病缓解，而仅有 37% 的患者在药物治疗停药后获得长期疾病缓解；在分泌 PRL 的垂体微腺瘤患者，TSS 术后缓解率可高达 83%[16]，提示手术可以作为垂体催乳素瘤患者（特别是年轻女性的垂体催乳素微腺瘤患者）可行的一线替代治疗选择。放射治疗通常适用于手术失败后仍有对 DA 耐药的肿瘤残余或肿瘤生长不受控制的患者，目的主要是控制肿瘤生长，生化缓解促进 PRL 水平正常化则是辅助目标。此外，与 2011 版美国指南相比，2022 版 ICCE/AME 新共识特别强调要进行垂体催乳素瘤的多学科诊疗（multidisciplinary team，MDT），特别是针对垂体催乳素大腺瘤或巨大腺瘤。

3.1 垂体催乳素大腺瘤 分泌 PRL 的垂体大腺瘤患者治疗目的主要是快速缓解神经－眼科症状，控制 PRL 水平，缩小肿瘤体积。2022 版 ICCE/AME 新共识建议无论肿瘤大小、即使患者有巨大的腺瘤和 / 或严重的神经损伤症状或视觉障碍，在严格的临床和实验室控制下依然首选卡角麦林治疗，来快速改善神经－眼科症状。

手术应作为侵袭性腺瘤患者 DA 无效后的二线治疗。对于使用DA治疗后（2周内）没有快速改善严重的神经–眼科损害，或对 DA 抵抗或不耐受，或对 DA 治疗出现药物“逃逸现象”（治疗中 PRL 水平继续升高）的患者推荐由经验丰富的垂体外科专家进行腺瘤切除[17]。这一建议与之前垂体催乳素瘤相关指南或共识[3]提倡的急性肿瘤卒中诱发视力急剧下降需要急诊手术减压之外，DA 仍然是绝大多数分泌 PRL 的垂体大腺瘤或巨大腺瘤患者的首选治疗的观点一致。而在长期接受 DA 治疗的垂体催乳素大腺瘤患者中，当肿瘤持续存在，PRL 水平仍异常的情况下不要停用 DA 治疗。仅在经过长期 DA 治疗后在 DA 剂量逐渐减少的过程中显示肿瘤完全消失（或肿瘤大小至少缩小 50%）且 PRL 水平维持在正常低限的患者可考虑停用 DA，但需要每季度密切随访 PRL 水平和垂体 – 性腺轴功能。侵袭性垂体催乳素大腺瘤患者接受 DA 治疗，部分患者如果对于药物反应较好，应警惕肿瘤迅速缩小导致脑脊液渗漏风险。当出现脑脊液鼻漏时应由耳鼻喉科或神经外科医生紧急评估[18]。垂体催乳素大腺瘤伴囊变，DA 等药物治疗通常无法缩小肿瘤体积，对于这类囊性垂体催乳素瘤可以进行手术治疗，特别是当持续存在视觉障碍时。对 DA 和手术均不能控制的垂体催乳素大腺瘤患者建议进行放射治疗，放射治疗决策都应在多学科垂体团队中进行讨论。

3.2　垂体催乳素微腺瘤　2022 版 ICCE/AME 新共识提出垂体催乳素微腺瘤患者治疗目的是改善临床表现，解决溢乳，恢复性腺功能和生育能力。这与 2011 版美国指南以及 2014 版中国共识所提及“对催乳素微腺瘤患者，治疗的目的是控制 PRL 水平，保留性腺功能和性功能”观点一致。在女性患者中，卡角麦林应该给予能够维持正常月经周期和抑制溢乳的最低剂量。研究表明，卡角麦林可以使 73%~96% 的高催乳素血症患者的 PRL 水平正常化；在 50% 以上的垂体催乳素微腺瘤患者中观察到肿瘤瘤体缩小[19]。另外，2022 版 ICCE/AME 新共识建议如果性腺功能减退或溢乳症状轻微，对于患者生活质量影响不严重，可临床观察；对于暂时无妊娠计划的垂体催乳素微腺瘤女性，也可以考虑口服雌孕激素避孕药。

3.3　骨质疏松症　研究表明，DA 治疗垂体催乳素瘤可以改善骨密度，并通过降低 PRL 水平和恢复性腺轴的功能防止进一步的骨质流失，降低骨折风险。但 2022 版 ICCE/AME 新共识提出可能有必要在治疗高催乳素血症的同时，采用与普通人群相同的治疗方案来治疗骨质疏松症，一般措施包括改变生活方式、补充钙剂和维生素 D，其中补充钙剂是药物治疗和预防策略的重要组成部分，同时，患者应维持血清 25 羟维生素 D 推荐范围（30~50 μ/L）的低限以上，抗骨质疏松药物包括雌激素、降钙素、双磷酸盐、地舒单抗、雷洛昔芬、甲状旁腺素类似物（如特立帕肽）等，以促进骨形成并抑制骨吸收。

3.4　随访　对于病情较轻且无视力损害的患者，2022 版 ICCE/AME 新共识建议生化、眼科和神经放射学随访不宜太频繁，可于 3~6 个月后进行第 1 次评估，根据临床病程进行后续评估：有反应的患者每 6~12 个月评估 1 次，部分反应的患者随访则应更频繁（3~6 个月评估 1 次）。

而对于大多数病情严重的患者应短期内控制病情：在第 1 个月内应严格进行神经眼科检查和临床评估，以便必要时指导神经外科干预的时机；前 3 个月应每周或每月评估 PRL 水平，如果治疗有效，之后的随访时间可延长；治疗时应根据眼科及 PRL 水平的变化进行 MRI 的复查。

2011 版美国指南建议对于 DA 治疗至少 2 年，PRL 水平不再升高且 MRI 无可见肿瘤残留的患者可以逐渐减少治疗，并停止治疗。而 2022 版 ICCE/AME 新共识结合临床实践，明确提出如果降低 DA 剂量后 PRL 水平再次升高，则不应停止 DA 治疗。对于垂体微腺瘤，男性患者的治疗应该是终身的，以维持正常的性激素，而女性患者当雌激素下降导致 PRL 水平自发正常化后，可以在绝经后停止治疗，PRL 长期正常化的患者可以停止长期随访。垂体大腺瘤的治疗也应该是终身的，停药尝试偶尔可以成功，但均需要随访。可以考虑手术治疗以获得缓解。

4　特殊人群（儿童 / 青少年，孕妇和绝经后）女性

4.1　儿童 / 青少年　2022 版 ICCE/AME 新共识建议对患有垂体催乳素瘤的儿童进行 DA 治疗，以保护正常的垂体功能和视力，保障生长发育和性发育；对那些 DA 抵抗或不耐受的儿童或青少年患者，神经外科手术治疗可以作为备选方案[3]。

4.2　孕妇　在妊娠前有垂体催乳素微腺瘤的患者，PRL 水平降至正常或接近正常，恢复规律月经后可以考虑妊娠。对于垂体大腺瘤女性患者，需在腺瘤缩小后方可考虑妊娠，以尽量减少妊娠期间肿瘤长大的风险。

2022 版 ICCE/AME 新共识建议垂体催乳素瘤女性患者计划妊娠，医疗机构为怀孕的患者提供充分的信息，并使其容易获得内分泌专科医生的咨询。在垂体催乳素瘤合并妊娠的情况下，应该由多学科专家团队（包括内分泌科、神经外科、妇产科、眼科专家等 MDT）讨论各种治疗的利弊风险和制订个体化方案。建议在计划妊娠时进行 DA 治疗（首选卡麦角林，以提高药物耐药性），并在确认妊娠后停止治疗。请临床医生注意，这与 2014 版中国共识推荐妊娠前有垂体催乳素微腺瘤的女性患者在孕 12 周后停药和垂体催乳素大腺瘤女性

患者妊娠期间全程用药有所不同。妊娠过程本身可以使PRL升高，因此，妊娠期间不推荐检查PRL水平，在平稳的孕期和产后早期不宜进行垂体MRI检查，以避免影像学检查对胎儿造成的潜在不良影响。垂体催乳素大腺瘤患者在妊娠的早、中、晚期分别进行一次全面而系统的临床、生化和垂体功能以及神经－眼科的评估。建议对妊娠期间出现肿瘤压迫症状的垂体催乳素瘤患者进行无钆造影剂的MRI、垂体功能和神经－眼科评估。2022版ICCE/AME新共识建议在妊娠期间有症状的垂体催乳素大腺瘤患者重新使用DA治疗（首选卡麦角林），以快速缓解临床症状，并建议在孕产妇分娩后也可维持用药[20-21]。

2022版ICCE/AME新共识建议垂体催乳素微腺瘤患者经阴道分娩（除非产科医生有其他建议），而垂体催乳素大腺瘤患者的分娩方式则要根据具体情况制订个体化方案[22]。对于妊娠平稳的垂体催乳素瘤产妇可以进行母乳喂养，期间推迟重新开始DA治疗。在分娩后或停止母乳喂养后采取物理避孕措施，以便在3~6个月内对所有女性患者的PRL水平进行评估，并对垂体催乳素大腺瘤患者后续进行垂体MRI评估。但对于产后复发的有症状的高催乳素血症的女性患者，推荐考虑重新开始DA治疗。

4.3 绝经后女性 绝经可能对垂体催乳素瘤患者的自然病程有益[23]。最近的一些临床研究观察提示，绝经期间未经治疗的垂体催乳素微腺瘤患者的PRL水平自发正常化，甚至部分患者出现肿瘤消失[24]。2022版ICCE/AME新共识建议垂体－性腺功能低下的女性垂体催乳素瘤患者的激素替代治疗至少要持续到生理性绝经的年龄。绝经后的垂体催乳素微腺瘤女性患者可考虑尝试停用DA治疗，如果PRL水平升高则每年监测一次，若PRL水平逐渐升高则进行垂体MRI检查。而垂体催乳素大腺瘤患者绝经后推荐继续DA治疗，剂量以能控制肿瘤生长的最低剂量为准，并根据具体临床状况进行规律随访。

5 DA抵抗和侵袭性疾病等特殊情况

2022版ICCE/AME新共识建议对所有垂体催乳素大腺瘤患者进行严格的随访，尤其是男性患者，因为其病情不稳定的风险较高。这类巨大或侵袭性肿瘤的缓解率较低，因为患者内分泌生化缓解往往与腺瘤大小呈负相关。术前高催乳素血症的PRL最高水平和是否侵袭海绵窦是术后内分泌生化缓解预后的预测因子。

在DA抵抗或药物逃逸或肿瘤生长失控的情况下，2022版ICCE/AME新共识建议快速采用联合治疗（再次手术+放射治疗+DA等药物治疗）。对DA抵抗的垂体催乳素大腺瘤患者，如果手术和/或放疗失败，或呈侵袭性生长患者，推荐采用口服新型烷化剂替莫唑胺治疗。对具有侵袭性且对替莫唑胺无反应的患者可采用试验性方法治疗，如化疗药物、免疫疗法、肽受体放射性核素治疗等，但疗效尚不确定[25]。随着对垂体瘤发病机制的深入探索和临床研究数据的不断积累，生物治疗技术的蓬勃发展可能为垂体催乳素瘤的诊疗带来新的曙光[26]。

6 总结

综上，2022版ICCE/AME新共识分别从催乳素微腺瘤和大腺瘤、不同性别、不同人群、患者意愿及对生育的需求、对DA治疗敏感与否及耐受性、肿瘤侵袭性等方面切入，结合近期临床与基础研究成果，汇集临床专家的诊疗经验，为垂体催乳素瘤的诊断、治疗和特殊情况提供了建议指导。相较于2011美国指南和2014中国共识，2022年ICCE/AME新共识更重视选择治疗方案时应充分考虑患者的意愿和获益－风险比。2022版ICCE/AME新共识强调多学科合作的重要性，如关于分娩方式和母乳喂养的选择妇产科医生应该和内分泌科医生共同探讨；遇到复杂病例，应及时转诊进行MDT。2022年ICCE/AME新共识从各个方面为临床医生提供了垂体催乳素瘤的规范诊治依据。但由于我国与西方国家经济、卫生条件的差异，针对垂体催乳素瘤尚需结合我国国情因地制宜地进行规范化诊疗。

作者贡献：谭惠文负责研究命题的提出、设计，指南、文献的收集、翻译和解读；谭惠文、李丹婷负责论文起草；余叶蓉负责论文最终版本的修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] CHANSON P，MAITER D. The epidemiology，diagnosis and treatment of Prolactinomas：the old and the new［J］. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab，2019，33（2）：101290. DOI：10.1016/j.beem.2019.101290.

[2] VROONEN L，DALY A F，BECKERS A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas［J］. Neuroendocrinology，2019，109（1）：20-27. DOI：10.1159/000497746.

[3] MELMED S，CASANUEVA F F，HOFFMAN A R，et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia：an Endocrine Society clinical practice guideline［J］. J Clin Endocrinol Metab，2011，96（2）：273-288. DOI：10.1210/jc.2010-1692.

[4] COZZI R，AMBROSIO M R，ATTANASIO R，et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists（AME）and International Chapter of Clinical Endocrinology（ICCE）. Position statement for clinical practice：prolactin-secreting tumors［J］. Eur J Endocrinol，2022，186（3）：P1-33. DOI：10.1530/EJE-21-0977.

[5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识（2014版）［J］. 中华医学杂志，2014，94（31）：2406-2411. DOI：10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.31.004.

[6] Burtis C A，Ashwood E R，Bruns D E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed［M］. Amsterdam：

Elsevier，2018.

[7] TSUR A，DREYFUSS E，NESS-ABRAMOF R，et al. Role of cannulated prolactin test in evaluation of hyperprolactinemia – A retrospective study [J]. Endocr Pract，2020，26（11）：1304–1311. DOI：10.4158/EP-2020-0260.

[8] VILAR L，VILAR C F，LYRA R，et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia [J]. Neuroendocrinology，2019，109（1）：7–19. DOI：10.1159/000499694.

[9] PEUSKENS J，PANI L，DETRAUX J，et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels：a comprehensive review [J]. CNS Drugs，2014，28（5）：421–453. DOI：10.1007/s40263-014-0157-3.

[10] BALAKRISHNAN C H，RAJEEV H. Correlation of serum prolactin level to child pugh scoring system in cirrhosis of liver [J]. J Clin Diagn Res，2017，11（7）：OC30–33. DOI：10.7860/JCDR/2017/24730.10273.

[11] LO J C，BECK G J，KAYSEN G A，et al. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis [J]. Hemodial Int，2017，21（2）：190–196. DOI：10.1111/hdi.12489.

[12] KHAWAJA N M，TAHER B M，BARHAM M E，et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism [J]. Endocr Pract，2006，12（1）：29–34. DOI：10.4158/EP.12.1.29.

[13] MCDONALD R J，LEVINE D，WEINREB J，et al. Gadolinium retention：a research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates [J]. Radiology，2018，289（2）：517–534. DOI：10.1148/radiol.2018181151.

[14] VERHELST J，ABS R，MAITER D，et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia：a study in 455 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab，1999，84（7）：2518–2522. DOI：10.1210/jcem.84.7.5810.

[15] COLAO A，DI SARNO A，LANDI M L，et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists：a prospective study in 110 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab，2000，85（6）：2247–2252. DOI：10.1210/jcem.85.6.6657.

[16] ZAMANIPOOR NAJAFABADI A H，ZANDBERGEN I M，DE VRIES F，et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab，2020，105（3）：e32–41. DOI：10.1210/clinem/dgz144.

[17] HONEGGER J，NASI-KORDHISHTI I，ABOUTAHA N，et al. Surgery for prolactinomas：a better choice? [J]. Pituitary，2020，23（1）：45–51. DOI：10.1007/s11102-019-01016-z.

[18] LAM G，MEHTA V，ZADA G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas：review of the literature [J]. Neurosurg Focus，2012，32（6）：E2. DOI：10.3171/2012.4.FOCUS1268.

[19] GILLAM M P，MOLITCH M E，LOMBARDI G，et al. Advances in the treatment of prolactinomas [J]. Endocr Rev，2006，27（5）：485–534. DOI：10.1210/er.2005-9998.

[20] MOLITCH M E. Endocrinology in pregnancy：management of the pregnant patient with a prolactinoma [J]. Eur J Endocrinol，2015，172（5）：R205–213. DOI：10.1530/EJE-14-0848.

[21] LUGER A，BROERSEN L H A，BIERMASZ N R，et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy [J]. Eur J Endocrinol，2021，185（3）：G1–33. DOI：10.1530/EJE-21-0462.

[22] BARRAUD S，GUÉDRA L，DELEMER B，et al. Evolution of macroprolactinomas during pregnancy：a cohort study of 85 pregnancies [J]. Clin Endocrinol（Oxf），2020，92（5）：421–427. DOI：10.1111/cen.14162.

[23] COCKS ESCHLER D，JAVANMARD P，COX K，et al. Prolactinoma through the female life cycle [J].Endocrine，2018，59（1）：16–29. DOI：10.1007/s12020-017-1438-7.

[24] GREENMAN Y. Prolactinomas and menopause：any changes in management? [J]. Pituitary，2020，23（1）：58–64. DOI：10.1007/s11102-019-00998-0.

[25] GIUFFRIDA G，FERRAÙ F，LAUDICELLA R，et al. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors：a monocentric experience [J]. Endocr Connect，2019，8（5）：528–535. DOI：10.1530/EC-19-0065.

[26] CHILOIRO S，DE MARINIS L. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumors：how molecular pathways may impact the therapeutic management? [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets，2021，21（10）：1744–1759. DOI：10.2174/1871530321666210226152901.

（收稿日期：2023-04-10；修回日期：2023-05-07）

（本文编辑：康艳辉）